

原 著

肺結核化学療法経過観察時における
血清急性相反応物質の量的変動

鈴木 清

市立島田市民病院臨床検査科

高嶋 義光 ・ 山田 孝 ・ 秋山 仁一郎
八木 一之 ・ 川島 正裕 ・ 佐藤 雅樹

同 呼吸器科

受付 平成3年6月5日

THE SEQUENTIAL CHANGES OF SERUM ACUTE PHASE REACTANTS
IN RESPONSE TO ANTITUBERCULOUS CHEMOTHERAPYKiyoshi SUZUKI^{*}, Yoshimitsu TAKASHIMA, Takashi YAMADA,
Jinichiro AKIYAMA, Kazuyuki YAGI, Masahiro KAWASHIMA
and Masaki SATO

(Received for publication June 5, 1991)

In order to evaluate the clinical effectiveness of response to antituberculous chemotherapy, we measured the serum levels such of acute phase reactants as C-reactive protein (CRP), alpha-1-acid glycoprotein (α_1 -AG), haptoglobin, alpha-1-antitrypsin (α_1 -AT) and sialic acid in 24 patients with pulmonary tuberculosis. Furthermore the relationship between these parameters and other biochemical indicators, such as serum immunoglobulins (IgG, IgA and IgM) and blood erythrocyte sedimentation rate (ESR) were observed.

In the case studies of the eighteen prognostically cured patients, the serum levels of α_1 -AG, haptoglobin, α_1 -AT and sialic acid were significantly higher than those of healthy controls ($P < 0.01$), and were significantly decreased to normal levels within three to five weeks after negative results for tubercule bacilli were obtained in the sputum cultures, while CRP, immunoglobulin and ESR showed a tendency to be lower than the healthy controls.

In conclusion, α_1 -AG, haptoglobin, α_1 -AT and sialic acid are considered to be the sensitive biochemical indicators capable of being used to predict and monitor the clinical response to antituberculous chemotherapy.

*From the Department of Clinical Laboratory and Chest Disease Department, Shimada Municipal Hospital, 1200-5 Noda Shimada City, Shizuoka 427 Japan.

Key words : Antituberculous chemotherapy, Alpha-1-acid glycoprotein, Haptoglobin, Alpha-1-antitrypsin, Sialic acid, C-reactive protein, Erythrocyte sedimentation rate

キーワード : 肺結核化学療法, α_1 -酸性蛋白, ハプトグロビン, α_1 -アンチトリプシン, シアル酸, C-反応性蛋白, 赤沈

肺結核の病巣の広がりや活動性の指標として従来より広く胸部X線, ツベルクリン反応, 細菌学的検査などが実施されている。しかし, 必ずしもこれらの検査で十分とは言えないであろう¹⁾⁻³⁾。そこでわれわれは, 日常に実施可能な臨床検査項目の中で, 肺結核の活動性の指標として客観的かつ数値(連続量)として経過を追える検査項目の検索を行い, 詳細な検討を加えた。

結核患者において, 血清蛋白分画, 主として α および γ グロブリンが経時的に変化することは多く報告されている⁴⁾⁻⁷⁾。われわれは, 病巣形成に関与しているT-cellやマクロファージ(M ϕ)の活性化⁸⁾の間接的な指標として, 免疫グロブリンと急性期蛋白質(acute phase protein: APP)に着目した。すなわち, 活性化したT-cellやM ϕ は, 種々のサイトカインを分泌し, それらがB-cellや肝細胞に作用して免疫グロブリンやAPPの産生を促して, それらの血中レベルに反映され

ることが期待される⁹⁾。そこで, 免疫グロブリンとしてIgG, IgA, IgMをAPPとしてCRP, α_1 -acid glycoprotein (α_1 -AG), Haptoglobin (HP), α_1 -antitrypsin (α_1 -AT)を測定した。

さらに, シアル酸がAPPと良好な相関性を有し, APPに多量に含有されていることが知られている¹⁰⁾⁻¹²⁾。すでに, われわれは活動性肺結核患者の血清シアル酸値が健常者に比べて有意に高いことを報告した¹²⁾。そこで今回, 肺結核化学療法施行時におけるシアル酸の経時的変化を測定し, その変化がAPPの変化を反映しうるか否かを検討した。そして, 古くから肺結核において測定されている赤沈(ESR)¹³⁾を対照として比較検討した。

対象および方法

対象は, リファンピシン, イソニアジド, エタンプト

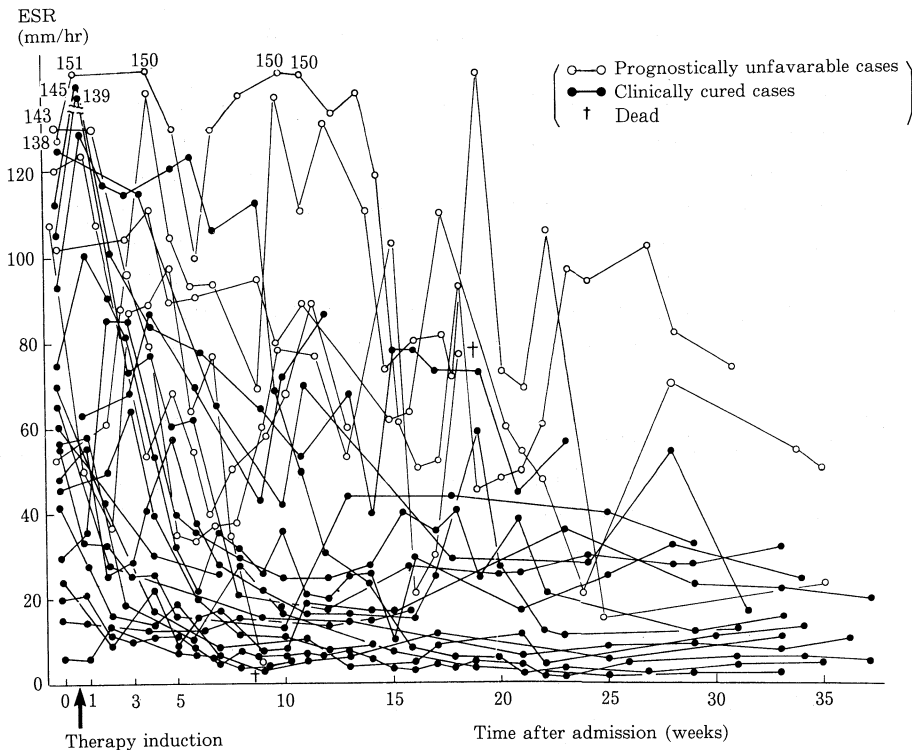


Fig. 1. Sequential Changes in ESR during Course of Admission in Patients with Tuberculosis

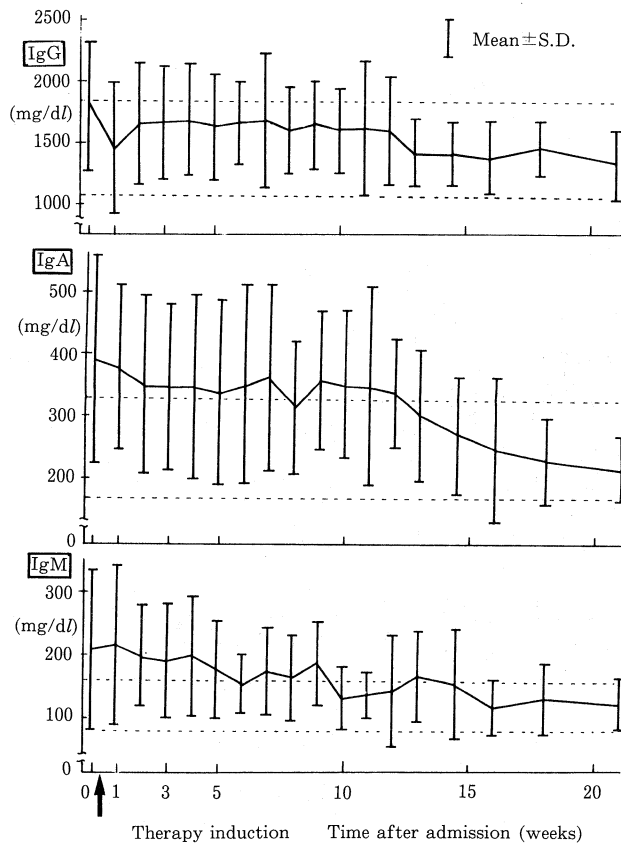


Fig. 2. Sequential Changes in Serum Immunoglobulins during Course of Admission in Patients with Tuberculosis

ールの3剤併用療法により排菌の陰性化を認めた経過良好18例および3カ月以上にわたって排菌が陽性でかつ結核病学会分類による病巣の広がり3以上の経過不良例6例の合計24例である。採血は治療前より7日ごとに1回、5カ月間継続的に肘静脈より行った。IgG, IgA, IgM, α_1 -AG, HP, α_1 -ATについてはsingle radial immunodiffusion法により、CRPはネフェロメトリー法による微量定量法により、シアル酸はノイラミナーゼ法によりそれぞれ測定した。各項目の測定精度は5%以内であった。

またESRは、Westergren法にて1時間値を採用した。健常人24名より算定し設定した本院の正常域は、IgG: 1,100~1,700mg/dL, IgA: 170~330mg/dL, IgM: 80~160mg/dL, α_1 -AG: 45~85mg/dL, HP: 100~200mg/dL, α_1 -AT: 185~285mg/dL, シアル酸: 40~70mg/dL¹²⁾, そしてCRP: 0.3mg/dL以下とした。

成 績

1) ESRの変動

化学療法奏効者(●)および非奏効者(○)についてESRの経過をFig. 1に示した。以前より肺結核の経過観察についての指標はESRであるといわれている¹³⁾。奏効群については、ESRの測定値は治療開始後、多くの例において1~5週にて正常化する症例が多くみられた。しかし、Fig. 1より明らかなように、中には低下することのない症例、低下しても再び上昇する症例、そして初診時から異常値を示すことなく推移する症例など、統一した傾向に欠ける動態を示した。

2) 免疫グロブリンの変動

化学療法奏効群について、IgG・A・Mの変動を各週ごとにMean±SD(mg/dL)を算定した結果をFig. 2に示した。IgAとIgMの2項目は、初診時にはそれぞれの値が393.3±167.5mg/dL(正常値249.0±82.0mg/dL), 214.6±128.9mg/dL(正常値121.0±39.0mg/dL)と、健常人の値と比較して有意な高値を示し

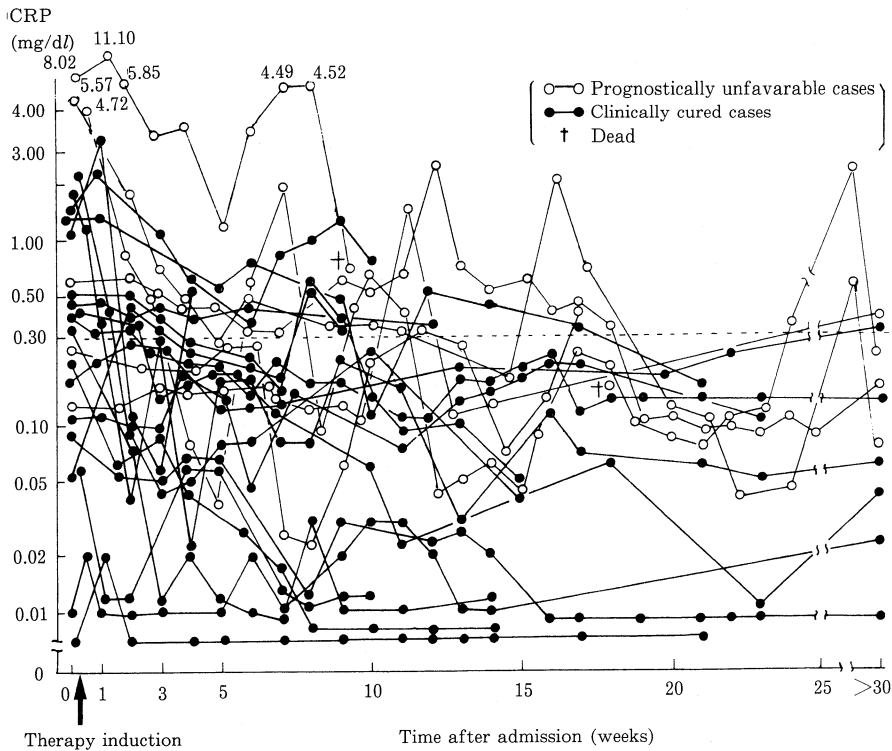


Fig. 3. Sequential Changes in Serum CRP during Course of Admission in Patients with Tuberculosis

た ($P < 0.05$)。化学療法開始後、IgA および IgM は、緩徐な値の低下傾向を示したが、それぞれの平均値、標準偏差ともに変動が大きく鋭敏な指標とはなりえなかった。

3) CRP 値の変動

化学療法奏効者 (●) および非奏効者 (○) について CRP の経過を Fig. 3 に示した。奏効群については、初診時、すでに陰性を示していたものが 18 例中 8 例、44% を占めた。また、陽性を示した症例では治療開始後 CRP は 1 ~ 2 週で速やかな正常化を示す例が多く認められ、慢性疾患の肺結核での指標としては不適当と考えられた。

4) APP の変動

化学療法奏効 18 症例において APP である α_1 -AG, HP, α_1 -AT の変動を各週毎平均値 \pm SD (mg/dl) にて示し、後述するシアル酸のそれと比較したのが Fig. 4 である。初診時の値は、 α_1 -AG : 152.5 ± 58.9 mg/dl, (正常値 66.4 ± 15.5 mg/dl), HP : 380.9 ± 159.4 mg/dl (正常値 122.2 ± 56.1 mg/dl), α_1 -AT : 339.6 ± 76.0 mg/dl (正常値 226.2 ± 36.4 mg/dl) であり、それぞれの正常値と比較して有意に高値を示した ($P < 0.01$)。

初診時の値との間に有意差の認められた時期は、 α_1 -AG では第 2 週の 110.0 ± 40.3 mg/dl, HP では第 2 週の 260.8 ± 156.4 mg/dl, そして α_1 -AT では第 3 週の 279.6 ± 61.6 mg/dl であった ($P < 0.05$)。

5) シアル酸の変動

シアル酸の変動を Fig. 5 に示した。化学療法奏効者を (●), 非奏効者を (○) にて示した。奏効群 18 例の初診時のシアル酸値は、 93.5 ± 19.8 mg/dl であり、第 2 週 71.1 ± 15.6 mg/dl との間に有意差が認められた ($P < 0.01$)。Fig. 4 での APP との比較により、奏効症例はいずれも 1 ~ 3 週間急激な値の降下が認められ、加療中混合感染を認められた 2 症例を除いて 5 週から 22 週に至るまで測定値は正常域内で安定した推移を示した。

一方、非奏効 6 症例 (慢性長期排菌例) については、シアル酸は低下しないか、もしくは顕著な減少は認められず、たとえ排菌が陰性化した症例においても、肺線維症、もしくは炎症性疾患を伴っており、シアル酸の経過には一定の動態は認められなかった。

Fig. 4 より、化学療法奏効者群におけるシアル酸の動態は、 α_1 -AG, HP, α_1 -AT のそれと一致し、また排菌の陰性化と一致する傾向にあった。

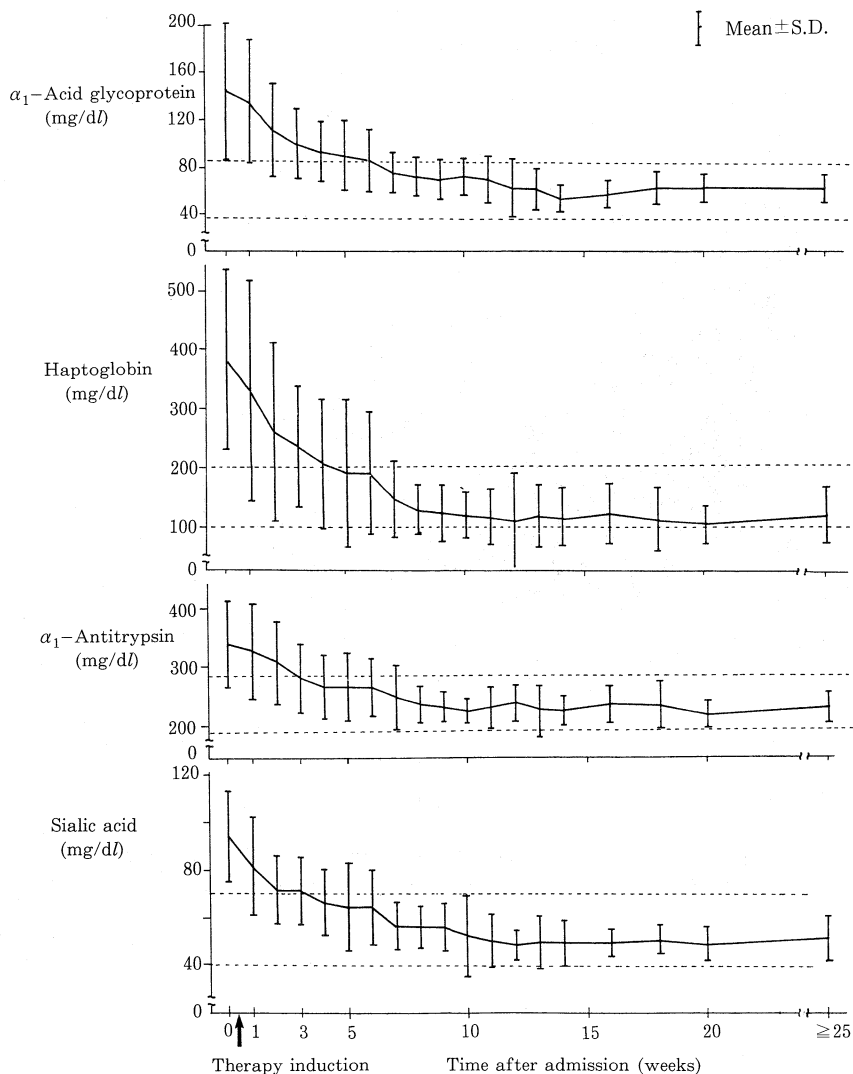


Fig. 4. Sequential Changes in Serum Acute Phase Reactants during Course of Admission in Patients with Tuberculosis (18 cases)

6) シアル酸とAPPとの相関

文献10~12)によれば、APP中のシアル酸含量(重量%)は、 α_1 -AGには12.1%、HPには5.3%、 α_1 -ATには3.6%とされている。実際に相関係数を算定すると、 α_1 -AGとはn=285、 $r=0.852$ 、 $P<0.01$ 、HPとはn=284、 $r=0.754$ 、 $P<0.01$ であり、 α_1 -ATとはn=283、 $r=0.740$ 、 $P<0.01$ であり、シアル酸とこれらのAPPの間には正の相関関係が認められた。シアル酸含有率をもとに、個々の検体中の $[\alpha_1\text{-AG}+\text{HP}+\alpha_1\text{-AT}]$ 中に含まれるシアル酸含量を計算によって求め、総シアル酸測定値との比を含有率(%)として以

下に示す計算式を設定し算定した。

$$\text{3種のAPPの総シアル酸への占有率(\%)} = \frac{[\alpha_1\text{-AG}] \times 0.12 + [\text{HP}] \times 0.053 + [\alpha_1\text{-AT}] \times 0.036}{\text{総シアル酸測定値}}$$

Fig. 6は、この占有率(%)の各週ごとに平均値±SDを算定し、図示したものである。

化学療法奏効群では、0~2週においてはその占有率が増加しており、半数以上の症例で50%を超えていたが、第3週以降は40~50%と、一定の率のまま推移した。

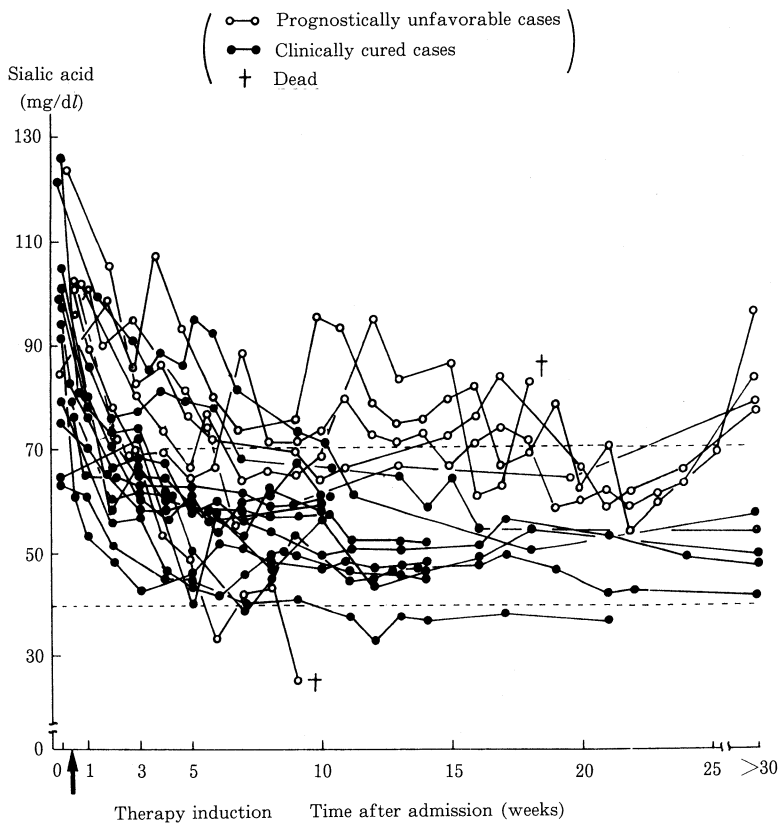


Fig. 5. Sequential Changes in Serum Sialic Acid during Course of Admission in Patients with Tuberculosis

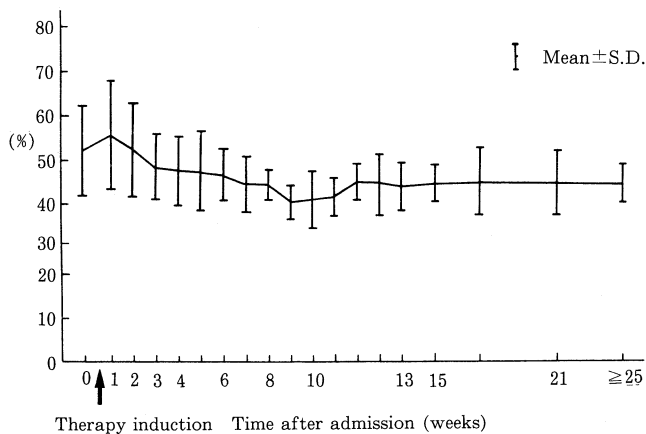


Fig. 6. Changes of Serum Sialic Acid Content (%) in Three Principal Constituents of APP

考 察

当院における肺結核の発見動機として³⁾昭和57年度を例にとれば、新登録患者の55%がなんらかの呼吸器

症状を訴えて来院、16%が他疾患の治療中に発見され、23%は検診や人間ドックにて発見されている。診断は、胸部X線写真と細菌学的検査にて行われている。

その後の経過観察には、ESRが参考とされるが¹⁴⁾、

三友の報告¹³⁾や自験例にみられたように初診時から異常値を示さないまま推移する症例、治療が奏効しても低下することのない症例、そして低下しても再び上昇する症例などがあり、ESRは肺結核の活動性の指標として不十分な場合もあると考えられた。

肺結核は、初期においては臨床症状に乏しい場合も多く、時には咳、痰、血痰、発熱、胸痛、倦怠感などが発見の動機にはなるが³⁾、活動性の変化を観察するには自覚症状のみでは不十分である。ツベルクリン反応も重要な所見であるが、近年BCG接種のため偽陽性が多く¹⁾、粟粒結核や重症例でのアネルギーや麻疹などの合併による偽陰性¹⁵⁾、ステロイド使用や老人での反応減弱²⁾などの問題もある。胸部X線上の改善が余り著明でないものでは、治療効果の判定や治療の中止時期の決定などが困難な場合もある¹⁶⁾。一方、X線は、被爆を考えると頻回に撮影はできない。細菌学的検査は、排菌の指標に、また培養はその生育および薬剤選択指標として極めて重要ではあるが、検査結果が得られるまでに長時間を要するうえ、排菌状態が必ずしも患者の病勢を反映するわけではない¹⁷⁾。

また、*In vitro*の薬剤感受性が、*In vivo*では発現されないこともあるため、治療に対する反応性には別の指標が必要となる。

最近では、測定技術の進歩により各種の血漿蛋白質がルーチン検査として測定可能となってきている。肺結核患者の結核病巣においては、単球・マクロファージ系とリンパ球系免疫担当細胞が感染炎症の成立および局所の免疫応答に重要な役割を果たしていることはすでに良く知られていることである¹⁸⁾。また、各種免疫機能の調節を主に演じているサイトカイン、特にインターロイキン-1 (IL-1) とTNFは、これら免疫細胞から分泌され、免疫グロブリンの分泌、 α -グロブリンであるAPP産生を誘導するとされている¹⁸⁾。

そこで、病巣局所におけるこれら免疫担当細胞の活動性とこれら免疫グロブリンやAPPとの関係に興味を持たれる。さらに、結核性肉芽腫から産生されるサイトカインが、局所のみならず、筋肉・肝臓に作用してアルブミンを含めた蛋白代謝系に影響していることも報告されている¹⁹⁾。

そこで、免疫グロブリン、急性期蛋白の2群の血漿蛋白から、IgG、IgA、IgM、CRP、 α_1 -AG、HP、 α_1 -ATを選び、結核患者の経過を追ってその有用性を検討した。

化学療法奏効群の免疫グロブリンでは、IgAとIgMは、緩やかな低下傾向を示したが、平均値・標準偏差ともに各週の変動が大きく、臨床経過を十分に捉え切れてはいなかった。このことは、結核免疫機構の主役が、液性免疫ではなく細胞性免疫であることの²⁰⁾傍証になる

と思われた。

APP群のなかでは、CRPのみが独特の変化傾向を示し、一方、残るAPPは互いに相関性のある変化が認められた。すなわち、CRPは初診時より正常域内にあり、そのまま経過する症例が44%を占めた。一方、初診時陽性例(56%)では、急性肺炎合併例が多く、化学療法施行後、混合感染合併例を除いて速やかに低下し正常域に復した。

京極らは炎症を、①浸出、②白血球遊走、③修復の3相に分類している²¹⁾。この分類によれば、肺結核は慢性炎症、特にリンパ球、M ϕ の関与する肉芽形成期が收拾に向かわず、長期にわたって持続進行している第3相に該当する。よって、初診時CRP陰性例については、CRPはそれ自体消滅が速やかなために、すでに陰性化してしまっていた可能性が考えられた。さらに、CRPは非糖蛋白質という点で他のAPPと異なり、また生理的濃度も極めて低く、増加する際の幅が極めて大きいなどの特徴が他のAPPと異なっている。

また最近では、CRPが、かなりインターロイキン-6 (IL-6) 依存の強いものに対して、他のAPPがIL-1、TNF、INFなどでも誘導されることや、その増加反応がグルココルチコイドによる相加ないし相乗的效果を有するなどの特徴が判明しつつある²²⁾⁻²⁴⁾。後述するが、シアル酸は、CRP以外のAPPの総合的表現と考えられる。

われわれは、小児のウイルス疾患や原発性肺癌などでシアル酸とCRPの不一致所見を指摘してきたが¹²⁾⁻²⁵⁾、今回の肺結核の成績にも同様の所見が得られ、CRPや他のAPPそしてシアル酸の検査所見を解釈する上では、上述したようにその増加するメカニズムが一部CRPと異なることを念頭におく必要があると思われた。

また、CRPが結核の治療開始早期に陰性化することは、組織破壊の停止に伴って治療の初期効果を反映するかもしれないが、結核の本質は結核菌に対する宿主の遅延型アレルギー反応であるとする、結核症を治療するということは、これ以上のアレルギー反応の進行を阻止することにほかならず²⁶⁾、したがって、肺炎などの急性炎症性疾患とは異なる観点から疾患を把握する必要があると考えられる。アレルギー反応を調節するサイトカインの影響する各種血清糖蛋白こそが、むしろ結核の良きパラメーターになるのではないかと考えられた。

青木ら²⁷⁾は肺結核患者において α_1 -AGと α_1 -ATが増加することを報告している。自験例における化学療法施行時の経過観察にも、これらのAPPは、有用と考えられた。また、 α_1 -AG、HP、 α_1 -ATといったAPPは、シアル酸を多量に含有していることが報告されている¹⁰⁾⁻¹²⁾。そこでわれわれは、シアル酸がこれらのAPPの総合的な指標として日常診療への導入が可能であると

考えた。臨床的にシアル酸と各APPとの相関係数は、 α_1 -AG:0.852, HP:0.754, α_1 -AT:0.740と高い正の相関が得られ、実際、シアル酸の経時変化は、 α_1 -AG, HP, α_1 -ATのそれと並行して変動し、またその正常域に復する時期も排菌の陰性化の時期を同時に反映していた。

次に各APPのシアル酸含量から計算した総シアル酸に占める3種のAPPのシアル酸占有率を検討した。その結果、APPが高値を示した肺結核活動期にその占有率が50%を超え、それ以後に40~50%と、一定のパーセンテージにて推移した。多くの糖蛋白のうちわずか3種類のAPPが総シアル酸の約半量を含有し、これらのAPPが増加する際にこの占有率が上昇傾向にあることから、総シアル酸の変動がこれら3種のAPPの変動でかなり説明できると言えよう。他のAPPもシアル酸を多く含有するため^{10)~12)}、これをふまえて考えると、シアル酸の変化がAPPに依存することは、さらに明確になると思われた。

一方、病巣局所では、結核菌自体に由来するノイラミニダーゼ(シアル酸分解酵素)の存在する可能性、さらに血小板などから放出される内因性ノイラミニダーゼが影響する可能性も考えられた。しかしながら、結核菌がノイラミニダーゼを有するという報告は今回検索した限りでは見当たらなかった。

血漿糖蛋白は、糖鎖末端のシアル酸が外れると著しくその半減期が短縮されることから²⁸⁾、循環血液中のAPPのシアル酸含量は、糖蛋白のクリアランス機能が保持されていれば、病態による大きな修飾は受けないと思われた。以上のことより、結核におけるシアル酸の変化がAPPの総合的表現であるため逆にAPPの変動をシアル酸ひとつの観察で代用することが可能であることが示唆された。

結 語

経過良好な化学療法施行後の肺結核患者の経過観察における血漿蛋白の変動について、

1) 免疫グロブリンでは、IgA, IgMはゆるやかな低下傾向を示したが、患者の個人差が大きかった。

2) CRPは、初診時、すでに44%が陰性を示し、そのまま推移し、陽性症例は1~2週にて正常化する症例が多く見られた。

3) ESRは、患者にバラつきが多く、臨床経過を十分に捉え切れない症例もあった。

4) 急性期反応物質の α_1 -AG, HP, α_1 -ATおよびシアル酸は、排菌の陰性化の時期と一致して3~5週で正常化したことから、化学療法の経過観察において、従来から用いられているESRと比較してよりの確に病態を反映すると考えられた。

謝 辞

稿を終るにあたり、ご指導、ご校閲をいただいた京都大学胸部疾患研究所人見滋樹教授ならびにカレッド・レシャード先生に深く感謝いたします。

[本論文の主旨は、第64回日本結核病学会総会(平成元年4月、大阪)において発表した。]

文 献

- 1) 泉 孝英: ツベルクリン反応, 臨床と微生物, 16: 408~412, 1989.
- 2) 下方 薫, 村手孝直, 大宜見辰雄他: 老人結核の臨床的特徴, 結核, 64: 649~653, 1989.
- 3) カレッド・レシャード, 乾 健二, 竹内吉喜他: 静岡県島田市地域における肺結核の最近の動向と治療成績, 結核, 59: 377~383, 1984.
- 4) B. Lustig, A. Langer: Über die Bestimmung und den Gehalt an freiem, Eiweiß- und gebundenem Nichtweißzucker im normalen und pathologischen Serum, Liquor und Harn, Biochem. Z., 242: 320~337, 1931.
- 5) 大成浄志: 各種呼吸器疾患の血清蛋白像に関する研究, 広島大学医学雑誌, 18, 415~487, 1970.
- 6) 山口 陽: 呼吸器疾患における血清蛋白に関する研究, 東京慈恵医科大学雑誌, 89, 1~16, 1974.
- 7) 佐竹辰雄, 山崎二郎, 龍華一男: 呼吸器疾患における免疫グロブリンに関する研究, 臨床免疫, 1: 583~592, 1969.
- 8) 山村好弘, 富田郁子: 肺胞マクロファージと結核病巣, 代謝, 18: 1317~1326, 1981.
- 9) 河合 忠: 炎症マーカーと急性期蛋白質, 医学のあゆみ, 152: 73~75, 1990.
- 10) Yoshida, A., Mega, T.: Carbohydrate composition of normal and variant human alpha 1-protease inhibitors, Arch Biochem Biophys, 195: 591~595, 1979.
- 11) 錦織 寿: 炎症状態と血清シアル酸, J Jpn Chromosome, 3: 11~14, 1979.
- 12) カレッド・レシャード, 鈴木 清, 島田恒治: シアル酸およびIAPの呼吸器疾患における炎症のパラメーターとしての検討, 京大胸部研紀要, 19: 56~69, 1986.
- 13) 三友義男: 赤沈, pp. 38~40, 南江堂(東京), 1955.
- 14) 橘 敏也: 病態生理, p. 312, 業業時報社(東京), 1981.
- 15) 徳永 徹: 結核の免疫学, 結核, 57: 455~465,

- 1982.
- 16) 草野展周 : ELISA 法を用いた活動性肺結核患者の血清中の PPD と α 抗原に対する IgG 抗体測定 of 診断的有用性の検討, 結核, 62 : 211~221, 1986.
- 17) 倉島篤行 : 肺結核短期化学療法, 内科, 63 : 1157~1158, 1989.
- 18) 塚口勝彦, 米田尚弘, 吉川雅則他 : 活動性肺結核患者における末梢血単球の Interleukin-1 (IL-1) および Tumor necrosis factor (TNF) 産生能と栄養障害との関連性, 結核, 66 : 477~483, 1991.
- 19) 米田尚弘 : 肺結核での栄養障害と細胞性免疫, 結核, 64 : 633, 1989.
- 20) 三上理一郎 : 既感染発病結核の疫学と免疫, 日本医事新報, 3343, 3~17, 1988.
- 21) 京極方久, 沢井高志, 森 史朗 : ヒトの防衛組織反応, 日本臨床, 45 : 939~953, 1987.
- 22) J. V. Castell, M. J. Gomez-Lechon, M. David et al. : Recombinant human interleukin-6 regulates the synthesis of acute phase proteins in human hepatocytes, FEBS Lett., 232 : 347-350, 1988.
- 23) N. Nishimoto, K. Yoshizaki, H. Tagoh et al. : Evaluation of serum interleukin-6 prior to acute phase proteins on the inflammation by surgical operation, Clinical Immunology and Immunopathology, 50 : 399-401, 1989.
- 24) T. Andus, J. V. Castell, P. C. Heinrich : IL-6 と急性期反応, 実験医学, 7 : 37~43, 1989.
- 25) 鈴木 清, 広瀬安之, 向山信夫他 : シアル酸の小児疾患における炎症のパラメーターとしての検討, 臨床検査, 32 : 1655~1660, 1988.
- 26) 露口泉夫 : 人の結核症の免疫, 結核, 65 : 591~599, 1990.
- 27) 青木紀生, 出田 修, 田口淳子 : 原発性肺癌および肺結核における急性相反応物質を中心とした血清蛋白の変動について, 生物物理化学, 19 : 246~247, 1975.
- 28) 川崎敏祐, 山科郁男 : 糖タンパク質の分解 (糖タンパク質の構造と機能 I), 化学の領域増刊, 118 : 97~130, 1978.